

УДК 611.018.4:612.753-053

Буштрук А.М., Ткач Г.Ф., Погорєлов М.В., Сікора В.З., Дейнека В.М., Бумейстер В.І.

## МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КІСТОК ТВАРИН МОЛОДОГО ВІКУ В ДИНАМІЦІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

Сумський державний університет, кафедра анатомії людини (зав. – д.мед.н., проф..  
Сікора В.З.)

м. Суми, вул.. Санаторна, 31

e-mail: [pogorelov\\_max@mail.ru](mailto:pogorelov_max@mail.ru)

Скелет є важливою частиною тіла та є важливою складовою як з метаболічному, так і в біомеханічному плані. Кісткова тканина відноситься до сполучних тканин та відрізняється від останньої меншою регідністю та більшою механічною стійкістю. Дані характеристики кістки забезпечуються за рахунок імпрегнації колагенового матриксу мінеральними солями та залежать від функціонування неколагенових протеїнів. Завдяки високій міцності кістки скелета забезпечують підтримку тіла в просторі та його форму, захищають м'які тканини від механічних ушкоджень, є вмістилищем червоного кісткового мозку та забезпечують переміщення тіла в просторі [4]. Завдяки процесам ремоделювання, кістка є самовідновлюючою системою, що змінює форму, масу та біомеханічні властивості у відповідності до зовнішніх механічних навантажень протягом всього періоду життя [1]. Разом з цим відмічається зміна хімічного складу, особливо іонів кальцію та фосфору та колегену, як органічної основи кісткового матриксу. Всі ці зміни обумовлюють механічні властивості кістяка, дослідженню яких у віковому аспекті присвячена значна кількість робіт [11, 14].

На даний час недостатньо даних щодо міцності кісток скелета плода. Проте McPherson та співавтори встановили, що модуль Юнга плода становить біля 4 ГПа, в той час як при народженні – 28,8 ГПа, що становить лише третину відповідного показника кортикальної пластинки стегнової кістки дитини віком 12 років. Відмінності будови кісток черепа новонароджених дозволяє уникнути переломів та тріщин під час проходження головки через родові шляхи. При цьому мінеральна насиченість кісток черепа новонародженого відповідає такій у віці 5 років [12].

Рядом авторів проводилось визначення модуля пружності кортикальної пластинки стегнової кістки плодів віком 19 та 26 тижнів. Використовуючи метод наноіндентометрії, автори встановили, що внутрішня поверхня кістки має більший модуль пружності, ніж зовнішня. При цьому даний показник у 4-8 разів менший, ніж у кістковій тканині дорослої людини [12].

Currey та співавтори провели дослідження міцності на згин стегнових кісток людей у віці 2 – 48 років. Авторами проведено визначення модуля пружності, міцності на згин та вигин зразка перед руйнацією. Встановлено, що модуль пружності різко зростає з віком, при цьому тривкість на згин зростає повільно в перші роки життя. З іншого боку, вигин зразка перед руйнацією значно зменшується з віком. Дані зміни зумовлені головним чином зміною мінералізації кісток – зростання ступеню кальцифікації призводить до зменшення поглинання енергії та зростанню тривкісних властивостей органу. Подібні дані отримані також для кісток лабораторних щурів та собак [8, 9, 10].

Дослідження McCalden показали, що у віці від 20 до 95 років значно зменшується міцність на розрив – від 120 Мпа до 65 Мпа, межа деформації – від 3,5% до 1%. При цьому модуль Юнга досліджуваних зразків коливався в межах від 11 до 20 ГПа та не мав відмінностей в різні вікові періоди [7]. Currey та співавтори показали при цьому суттєве

зменшення поглинання енергії удару на зразках стегнових кісток особин у віці від 2 до 96 років. Автори пояснюють даний феномен зростанням пористості кісток у людей похилого віку та зменшення відсотку органічної складової. Автором також доведено що робота руйнування при статистичних та динамічних навантаженнях зменшується в однаковій мірі з віком. Zioupos and Currey, вивчаючи механічні властивості колагена, довели, що з віком тривкість ланцюгів формуючого білка кістки зменшується [13].

Загалом, за даними більшості досліджень, кістки дорослої людини мають більш значну тривкість при вигині у порівнянні з молодими особинами. У людей похилого віку відбувається зменшення міцності на розрив та знижується ударна в'язкість кісткової тканини. Загалом, міцність кістки має пряму залежність від її мінералізації. При цьому, модуль Юнга та еластичність кістки залежать в більшій мірі від стану колагенових білків органа [5, 6].

Проте, найбільш значущим чинником, який здатний впливати на механічну тривкість кістки є переломи. Травма призводить до порушення цілісності кровоносних судин, м'язів, шкірних покривів. Послідовність процесів, що призводять до відновлення кістки умовно поділено на стадії, які переходячи одна в одну призводять до утворення функціонально повноцінної тканини, яка заміщує втрачену [3]. При цьому тривкість кістки змінюється в залежності від терміну репаративного остеогенезу, проте навіть за умов гістологічного відновлення будови органа, її міцність залишається меншою ніж у нетравмованих ділянках. За даними Дєдх Н.В. та співавторів, повне відновлення міцності травмованої кістки спостерігається лише через 18-24 місяці після нанесення травми [2].

При цьому, в літературі відсутні дані щодо динаміки змін параметрів міцності кісток скелета у тварин різних вікових груп, особливо молодого віку в динаміці репаративного остеогенезу.

Тому метою нашої роботи було комплексне вивчення параметрів міцності великогомілкових кісток тварин підсосного, інфантильного та ювенільного віку.

**Матеріали та методи.** Вивчення особливостей механічних параметрів було проведено на 72 білих лабораторних щурах самцях підсосного (15 днів), інфантильного (30 днів) та ювенільного віку (80 днів).

Всі тварини були поділені на 2 серії – контрольну та експериментальну. Контрольну серію тварин склали інтактні щурі зазначених вікових груп по 6 тварин в кожній.

Тваринам експериментальної серії (54 щура трьох вікових груп) в умовах стерильної операційної наносився дірчастий дефект з медіальної поверхні тіла середньої третини великогомілкової кістки. Травма була виконана в місці, де відсутні м'язи та магістральні судини, для зменшення загального травматизму. Дефект наносився стоматологічним бором діаметром 1 мм під кетаміновим наркозом (10мг/кг). Операційну рану зашивали, тварин виводили з наркозу та утримували в стаціонарних умовах віварію.

Щурів експериментальної серії виводили з експерименту через 10, 15 та 24 доби після перелому, що відповідає стадіям диференціювання клітин, реорганізації тканинних структур та ремоделювання за Корж А.А., Дєдх Н.В.

Для дослідження тривкісних властивостей виділяли великогомілкову кістку з дефектом та проводили визначення тривкості на розрив, згин і стиск. Визначення механічних властивостей кісток проводили в усі терміни спостереження в експериментальній серії тварин (10, 15 та 24 доба).

### **Результати та обговорення.**

Вивчаючи параметри міцності кістки тварин підсосного віку відмічається значне зменшення межі тривкості на стискання. Різниця з контролем через 10 днів складає

26,75% ( $p \leq 0,05$ ), що характеризує низьку стійкість кістки до навантажень у вертикальному напрямі. При цьому формування тканиноспецифічних структур та початок кальцифікації на 15 добу призводять до зменшення різниці з контролем, яка складає 18,54% ( $p \leq 0,05$ ). На 24 добу спостереження різниця з контролем становить лише 9,66% ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про початок відновлення дефекту кістки та заміщення грубоволокнистої кістки на пластинчасту у відповідності до векторів діючих навантажень.

Висока еластичність молодोї кістки, а також наявність сполучнотканинної складової новосформованого регенерату обумовлює незначне зменшення тривкості на розтягнення. Відповідно строкам спостереження різниця з контролем складає лише 19,65% ( $p \leq 0,05$ ), 12,34% ( $p \leq 0,05$ ) та 11,59% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому видно значне покращання механічної стійкості кістки через 15 та 24 доби, що свідчить про швидке формування регенерату у тварин підсосного віку.

Еластичний компонент кісткової тканини обумовлює незначне зменшення міцності на згин. При цьому згин у передньо-задньому напрямі призводить до незначної деформації кістки. Межа міцності при цьому зменшується через 15 днів на 11,75% ( $p \leq 0,05$ ). В наступні терміни спостереження різниця з контролем зменшується та становить лише 9,55% ( $p \leq 0,05$ ) та 7,47% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому навантаження на кістку в латеральному напрямі призводить до більш значної втрати міцності під час протікання репаративного остеогенезу. Через 10 днів після травми відбувається зменшення межі міцності на згин на 14,81% ( $p \leq 0,05$ ). На відміну від навантаження у передньо-задньому напрямі, через 15 та 24 дні спостереження не відбувається швидкого відновлення межі міцності на згин у латеральному напрямі, що підтверджує гіпотезу про особливості мікроскопічної будови кісткової тканини, направленої на стійкість до горизонтального

вектору сил (рис. 1). Різниця з контролем при цьому становить відповідно 13,87% ( $p \leq 0,05$ ) та 10,66% ( $p \leq 0,05$ ).

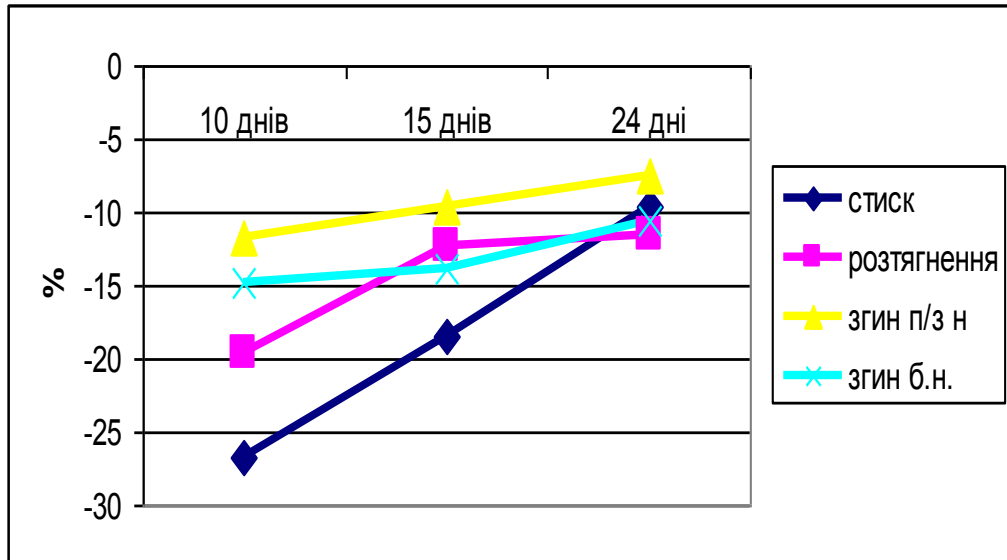


Рис. 1 Динаміка межі міцності великогомілкової кістки тварин підсосного віку різні терміни репаративного остеогенезу (згин п/з н – згин у передньо-задньому напрямі; згин б.н. – згин у бічному напрямі).

Модуль Юнга та жорсткість поперечного перетину є теоретичними величинами, які характеризують стійкість матеріалу до дії зовнішніх сил, а саме здатність до деформації. Модуль Юнга тварин підсосного віку значно менший за контроль через 10 днів після травми. Різниця при цьому складає 14,87% ( $p \leq 0,05$ ). Проте через 15 та 24 доби після нанесення перелому модуль Юнга поступово відновлюється, але залишається меншим за контрольні показники відповідно на 11,29% ( $p \leq 0,05$ ) та 9,12% ( $p \leq 0,05$ ). Жорсткість поперечного перетину зменшується у меншій мірі, ніж модуль Юнга, проте різниця з контролем через 10 днів після травми складає 12,77% ( $p \leq 0,05$ ). Через 15 та 24 доби різниця зменшується та складає лише 9,42% ( $p \leq 0,05$ ) та 7,64% ( $p \leq 0,05$ ).

Динаміка змін параметрів міцності кісток тварин інфантильного віку відповідає таким для щурів підсосного віку. Так, межа міцності на стискання зменшується через 10 днів після травми на 25,19% ( $p \leq 0,05$ ). Проте через 15 днів від початку експерименту різниця з контролем складає лише 17,29% ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про початок формування кісткової тканини в місці травми. Не зважаючи на завершення терміну відновлення втраченої тканини, через 24 доби після нанесення травми межа міцності на стискання є меншою за контрольні показники на 11,73% ( $p \leq 0,05$ ).

Як і в попередній віковій групі, межа тривкості на розтягнення зменшується в меншій мірі, ніж на стискання. При цьому відмічається достатньо швидке відновлення досліджуваного параметру наприкінці експерименту. Так, різниця з контролем складає через 10 днів 17,33% ( $p \leq 0,05$ ), через 15 – 13,09% ( $p \leq 0,05$ ) та через 24 – лише 10,62% ( $p \leq 0,05$ ).

Тривкість на згин у передньо-задньому напрямі через 10 днів після травми менша за тривкість неушкодженої кістки на 13,75% ( $p \leq 0,05$ ) та достатньо швидко відновлюється. Вже через 15 днів після нанесення дефекту різниця з контролем складає лише 10,24% ( $p \leq 0,05$ ), а через 24 доби – 6,92% ( $p \leq 0,05$ ), що свідчить про значну роль еластичного компоненту у формуванні механізмів тривкості на згин. Аналогічний показник з бічним навантаженням змінюється у більш значній мірі, проте різниця з контролем є меншою, ніж для тривкості на стискання та розтягнення. Через 10 днів після травми тривкість на згин у бічному напрямі менша за контроль на 15,01%, через 15 – на 13,89% ( $p \leq 0,05$ ) та через 24 доби – на 11,27% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому звертає на себе увагу низька швидкість відновлення тривкості на згин у бічному напрямі у порівнянні з дією сил у передньо-задньому напрямі.

Модуль Юнга кісткової тканини тварин інфантильного віку значно змінюється при нанесенні механічної травми (рис. 2). Так, через 10 днів після початку процесів регенерації дана величина менша за контроль на 16,09% ( $p \leq 0,05$ ). Відновлення величини модуля Юнга пошкоджених кісток відбувається поступово і на 15 день регенерації різниця з контролем становить 13,25% ( $p \leq 0,05$ ).

В подальшому відбувається більш стрімке зменшення різниці з контролем і на 24 добу вона складає лише 9,33% ( $p \leq 0,05$ ). Жорсткість поперечного перетину, на відміну від попереднього показника зменшується незначно, проте відновлення відбувається значно повільніше (рис. 2). Так, різниця з контролем відповідно термінам спостереження складає 12,55% ( $p \leq 0,05$ ), 11,49% ( $p \leq 0,05$ ) та 9,17% ( $p \leq 0,05$ ).

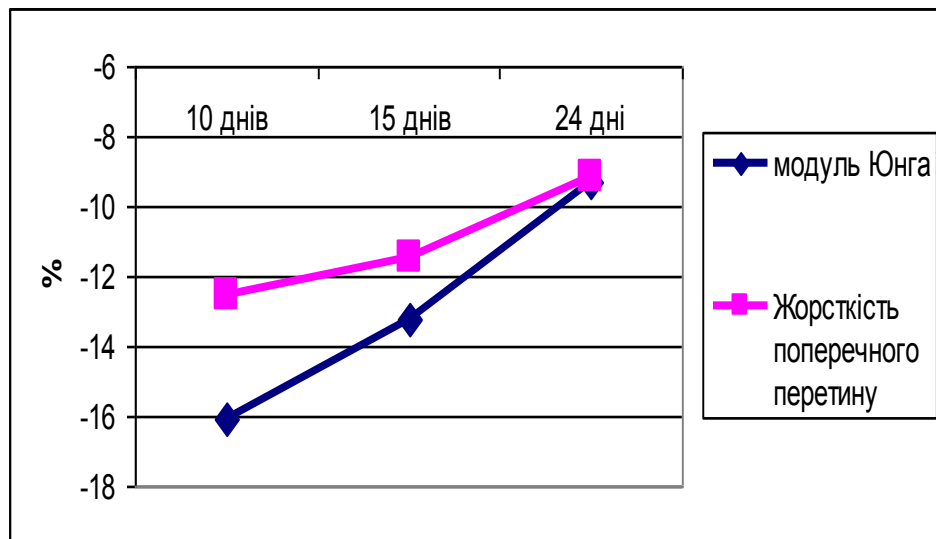


Рис. 2. Динаміка змін модуля Юнга та жорсткості поперечного перетину великогомілкової кістки тварин інфантильного віку в різні терміни репаративного остеогенезу.

У тварин ювенільного віку межа міцності на стискання зменшується через 10 днів після нанесення травми на 21,39% ( $p \leq 0,05$ ). Не зважаючи на значну різницю з контролем, вона є все таки меншою, ніж у тварин підсосного та інфантильного віку. В подальшому



відбувається повільне відновлення межі тривкості на стискання і різниця з контролем через 15 днів становить 15,23% ( $p \leq 0,05$ ) та через 24 доби – 10,46% ( $p \leq 0,05$ ). Таким чином, формування кісткового мозолу супроводжується поступовим відновленням міцності кісток на стискання, хоча навіть через 24 дні після травми вона є значною.

Переважаюча ролі еластичного компонента у формуванні межі міцності на розтягнення призводить до меншої втрати даного виду тривкості під час протікання репаративної регенерації (рис. 3). Через 10 днів після травми різниця з контролем складає 16,25% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому відновлення тривкості на розтягнення відбувається повільно і різниця з контролем через 15 днів складає 16,51% ( $p \leq 0,05$ ) та через 24 – 9,44% ( $p \leq 0,05$ ).

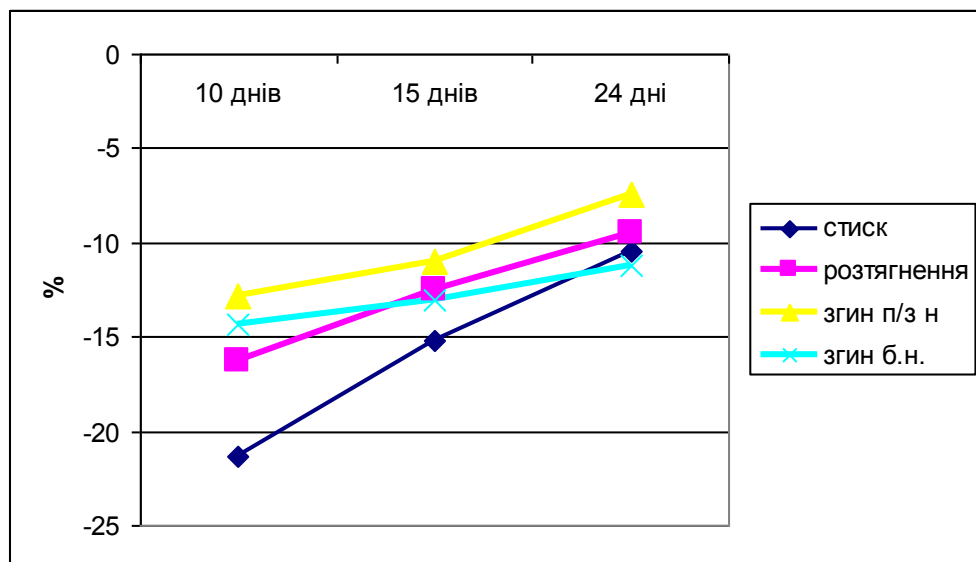


Рис. 3 Динаміка межі міцності великогомілкової кістки тварин ювенільного віку різні терміни репаративного остеогенезу.

Межа міцності на згин у передньо-задньому напрямі змінюється незначно. Через 10 днів після травми різниця з контролем складає лише 12,85% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому через 15 днів спостереження різниця майже не змінюється і складає 11,02% ( $p \leq 0,05$ ). Лише через

24 доби після травми відбувається зростання механічної міцності кістки на згин і різниця з контролем складає 7,43% ( $p \leq 0,05$ ).

Навантаження на травмовану кістку у латеральному напрямі на згин призводить до її руйнації при меншому зусиллі, що можливо обумовлене особливістю орієнтації мінералізованих колагенових волокон. Так, через 10 днів після нанесення перелому різниця з контролем для міцності при згинанні у бічному напрямі складає 14,28% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому звертає на себе увагу повільне відновлення даного показника у віддалені терміни спостереження. Різниця з контролем складає відповідно 13,05% ( $p \leq 0,05$ ) та 11,22% ( $p \leq 0,05$ ).

Модуль Юнга, що характеризує механічні властивості кісткової тканин зменшується через 10 днів після травми на 15,22% ( $p \leq 0,05$ ), що характеризує порушення внутрішньої будови враженої кістки. При цьому через 15 днів спостереження різниця з контролем зменшується незначно і складає 12,94% ( $p \leq 0,05$ ). І лише через 24 доби після травми показник пружності кісткової тканини починає відновлюватись, хоча є все ж таки меншим за контроль на 7,12% ( $p \leq 0,05$ ).

Жорсткість поперечного перетину травмованої кістки також зменшується, проте меншою мірою, ніж модуль Юнга. Відновлення даного показника відбувається повільно та прискорюється в останній термін спостереження. Різниця з контролем відповідно термінам репаративного остеогенезу складає для жорсткості поперечного перетину 13,44% ( $p \leq 0,05$ ), 11,15% ( $p \leq 0,05$ ) та 8,46% ( $p \leq 0,05$ ).

### **Висновки.**

Таким чином, травма призводить до значної втрати параметрів міцності великогомілкових кісток тварин раннього віку. Найбільш виражені зміни спостерігаються для показників тривкості на стискання та згин у латеральному напрямі. Міцність на

розтягнення та Модуль Юнга мають менш виражену реакцію на травму органу. При цьому утворення регенерату призводить до поступового відновлення тривкісних властивостей великогомілкових кісток, проте навіть за гістологічного відновлення будови органу, параметри міцності значно відрізняються від контрольних показників.

#### Список використаної літератури.

1. Біомеханічні властивості інтактної та травмованої кістки/ В.З. Сікора, В.І. Бумейстер, М.В. Погорелов [та ін.] // Світ медицини та біології.- 2009. - №3.- С. 149-153.
2. Гололобов В.Г. Скелетные ткани. Посттравматическая регенерация. Руководство по гистологии/ Гололобов В.Г.- СПб.: СпецЛит, 2001.- Т. 1.- С. 328-336.
3. Ковешников В.Г. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей/ В.Г. Ковешников, В.И. Лузин // Український морфологічний альманах. - 2003. - Т.1, №2. - С. 46-50.
4. Ковешников В.Г. Скелетные ткани: хрящевая ткань, костная ткань/ В.Г. Ковешников, М.Х. Абакаров, В.И. Лузин –Луганск: Изд-во ЛГМУ, 2000. – 154 с.
5. Bernard S. Accurate measurement of cortical bone elasticity tensor with resonant ultrasound spectroscopy / S. Bernard, Q. Grimal, P. Laugier// Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2013. – V.18. – P. 12 – 19
6. Chennimalai Kumar N. Modeling of cortical bone adaptation in a rat ulna: Effect of frequency / N. Chennimalai Kumar, J.A. Dantzig, I.M. Jasiuk// Bone. – 2012. – V. 50 (3). – P. 792 – 797

7. Correlation of vertebral strength topography with 3-dimensional computed tomographic structure / A. Noshchenko, A. Plaseied, V.V. Patel et al// Spine. – 2013. – V.38 (4). – P. 339 – 349
8. Cristofolini L. Mechanical validation of whole bone composite tibia models / L. Cristofolini, M. Viceconti// Journal of Biomechanics. – 2000. – V. 33 (3). P. 279 – 288
9. Finite element dependence of stress evaluation for human trabecular bone / B. Depalle, R. Chapurlat, H. Walter-Le-Berre et al// Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2013. – V. 18. – P. 200 – 212
10. Fracture process in cortical bone: X-FEM analysis of microstructured models International / S. Li, A. Abdel-Wahab, E. Demirci, V.V. Silberschmidt// Journal of Fracture , 2013 pp. 1-13
11. Hung B.P. Mechanical control of tissue-engineered bone / B.P. Hung, D.L. Hutton, W.L. Grayson // Stem Cell Research and Therapy. – 2013. – V. 4 (1). – art. no. 10
12. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning / H.J. Kalkwarf, B.L. Specker, D.C. Bianchi et al // New Engl J Med . – 1997. – V.337. – P. 523 – 528
13. The importance of the intracortical canal network for murine bone mechanics / P. Schneider, R. Voide, M. Stampanoni// Bone. – 2013. – V.53 (1). – P. 120 – 128
14. Zioupos P. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age / P. Zioupos, J.D. Currey // Bone. – 1998. V.22. – P. 57 – 66

## **РЕЗЮМЕ**

### **МЕХАНІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КІСТОК ТВАРИН МОЛОДОГО ВІКУ В ДИНАМІЦІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ**

Буштрук А.М., Ткач Г.Ф., Погорєлов М.В., Сікора В.З., Дейнека В.М. Бумейстер В.І.

Найбільш значущим чинником, який здатний впливати на механічну тривкість кістки є переломи. Травма призводить до порушення цілісності кровоносних судин, м'язів, шкірних покривів. Послідовність процесів, що призводять до відновлення кістки умовно поділено на стадії, які переходячи одна в одну призводять до утворення функціонально повноцінної тканини, яка заміщує втрачену. При цьому тривкість кістки змінюється в залежності від терміну репаративного остеогенезу, проте навіть за умов гістологічного відновлення будови органа, її міцність залишається меншою ніж у нетравмованих ділянках. Тому метою нашої роботи було комплексне вивчення параметрів міцності великогомілкових кісток тварин підсосного, інфантильного та ювенільного віку. В результаті проведеного експерименту встановлено, що травма призводить до значної втрати параметрів міцності великогомілкових кісток тварин раннього віку. Найбільш виражені зміни спостерігаються для показників тривкості на стискання та згин у латеральному напрямі. Міцність на розтягнення та Модуль Юнга мають менш виражену реакцію на травму органу. При цьому утворення регенерату призводить до поступового відновлення тривкісних властивостей великогомілкових кісток, проте навіть за гістологічного відновлення будови органу, параметри міцності значно відрізняються від контрольних показників.

**Ключові слова.** Репаративний остеогенез, вік, міцність кісток

## **РЕЗЮМЕ**

### **МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОСТЕЙ ЖИВОТНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ДИНАМИКЕ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА**

Буштрук А.М., Ткач Г.Ф., Погорелов М.В., Сикора В.З., Дейнека В.М., Бумейстер В.И.

Наиболее значимым фактором, который способен влиять на механическую прочность кости есть переломы. Травма приводит к нарушению целостности кровеносных сосудов, мышц, кожных покровов. Последовательность процессов, приводящих к восстановлению кости условно разделен на стадии, переходя друг в друга приводят к образованию функционально полноценной ткани, которое замещает утраченную. При этом прочность кости меняется в зависимости от срока репаративного остеогенеза, однако даже при гистологического восстановления строения органа, его прочность остается менее в нетравмированных участках. Поэтому целью нашей работы было комплексное изучение параметров прочности большеберцовых костей животных подсосных, инфантильного и ювенильного возраста. В результате проведенного эксперимента установлено, что травма приводит к значительной потере параметров прочности большеберцовых костей животных раннего возраста. Наиболее выраженные изменения наблюдаются для показателей прочности на сжатие и изгиб в латеральном направлении. Прочность на растяжение и модуль Юнга имеют менее выраженную реакцию на травму органа. При этом образование регенерата приводит к постепенному восстановлению тривексных свойств большеберцовых костей, однако даже при гистологического восстановления строения органа, параметры прочности значительно отличаются от контрольных показателей.

**Ключевые слова.** Репаративный остеогенез, возраст, прочность костей

## **SUMMARY**

### **MECHANICAL CHARACTERISTICS OF YOUNG ANIMAL BONES IN DYNAMICS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS**

Bushtuk A. M., Tkach G. F., Pogoryelov M. V., Sikora V. Z., Deineka V. M. ,Bumeister V.I.

The most significant factor that affects on mechanical bone strength is fractures. Fracture causes solution of continuity of blood vessels, muscles and skin. The sequence of bone regeneration process conventionally divided into particular periods, which step by step leads to full-functional tissue formation and replacement of the damaged one. So, bone strength varies depending on the reparative osteois period. But even in case of histologic reparation of the organ structure, the bone strength is lower comparing to the undamaged surfaces. Thus, the scope of our article is a wide study of shin bones' strength data of the sucking, infantine and juvenile animals. Our results shown that any fracture causes significant reducing of shin bones' strength of young animals. The most obvious changes are measured for strength data on crush and bend within lateralis area. Strength on bend and Young's modulus has less influence on the damaged organ. So, reclaim formation leads to gradual reparation of shin bones' strength, but even in case of histologic reparation of the organ structure the strength levels are rather different comparing to the control figures.

**Keywords.** Reparative osteogenesis, age, bone strength